

THÈSE

1196

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Anatole STÉPANOFF

Né le 4 Juin 1915 à Odessa (Russie)

**Remarques sur le diagnostic
et l'évolution Sérologiques de la
Mononucléose Infectieuse
(Réaction de PAUL et BUNNELL)**

Président : BAUDOUIN, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24 rue Monsieur-le-Prince VI

1939

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Anatole STÉPANOFF

Né le 4 Juin 1915 à Odessa (Russie)

Remarques sur le diagnostic et l'évolution Sérologiques de la Mononucléose Infectieuse

(Réaction de PAUL et BUNNELL)

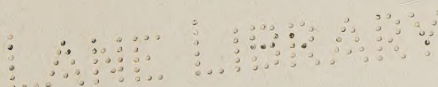
Président : BAUDOUIN, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

1 9 3 9



I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.

VI. — AGREGES, CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE .		BASSET	
AUBERTIN . . .		BROCQ	
BRULE		CADENAT . . .	
CHABROL		GATELLIER. . .	Clinique chirurgicale.
DONZELOT . . .	Clinique médicale.	MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé .	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MA FEMME

A Monsieur le Professeur A. BAUDOUIN

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Pathologie et Thérapeutique Générales
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Officier de la Légion d'Honneur

*qui a bien voulu nous faire le grand
honneur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX

Ecole annexe de Médecine navale de Toulon

MM. les Docteurs AUDOYE
DUPAS
PLAZY
LE CONIAC

Paris Stage

MM. les Professeur CHEVASSU
CARNOT
LEREBoullet
M. le Docteur MOREAU

Paris Externat

1937-38 M. le Professeur GOSSET
MM. les Docteurs Jean GOSSET
FUNCK-BRENTANO
CHARRIER
1938-39 M. le Docteur WEISSENbach
1939 M. le Professeur CHIRAY

A MES AUTRES MAITRES

MM. les Docteurs CARREZ, Pierre LANCE, SIGUIER,
MATE.

A Monsieur le Docteur DEMANCHE
Chef du Laboratoire de Sérologie
de l'Hôpital Cochin

qui a inspiré et guidé cette thèse.

INTRODUCTION

Depuis la monographie que P. CHEVALLIER a consacrée, en 1927, à « l'adéno-lymphoïdite aiguë bénigne », il n'a été ajouté que peu de choses au tableau clinique, d'ailleurs si multiforme, de cette affection. En revanche, de nombreux travaux d'ordre hématologique et surtout sérologique, ont été entrepris qui sont d'une grande importance tant au point de vue pratique que purement biologique.

En ce qui concerne l'étiologie de ce que l'on appelle communément l'angine à monocytes, on ne sait actuellement rien. On peut à bon droit supposer qu'il s'agit d'une maladie causée par un agent microbien défini, probablement un virus filtrant; ce n'est toutefois qu'une hypothèse. Et c'est précisément cette ignorance qui donne aux recherches sérologiques un très vif intérêt, puisque, dans des cas qui ne sont pas rares, ces réactions permettent de poser un diagnostic que la clinique seule n'autoriserait pas.

Nous nous proposons, dans ce travail, de décrire les modifications sérologiques observées au cours et à la suite de la mononucléose infectieuse, et d'en discuter la valeur diagnostique. C'est à R. DEMANCHE que l'on doit d'avoir acclimaté en France la réaction dite de « PAUL et BUNNELL ». Cet auteur a d'ailleurs apporté de précieuses modifications à la technique américaine :

nous les exposerons en détail. Ce nous est un agréable devoir de remercier ici très vivement le D^r DEMANCHE pour les conseils et l'aide qu'il nous a donnés en vue de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

PRINCIPE DE LA REACTION DITE DE PAUL ET BUNNELL

C'est en 1932 que PAUL et BUNNELL ont fait la constatation initiale d'où devait découler le séro-diagnostic de la mononucléose infectieuse. Pour cette raison, cette réaction est généralement désignée sous le nom de ces deux auteurs, encore qu'ils soient demeurés étrangers à sa réalisation technique ultérieure.

PAUL et BUNNELL ont démontré que le sérum des malades atteints de mononucléose infectieuse possède un pouvoir agglutinant et hémolysant élevé vis-à-vis des globules rouges du mouton. Pour comprendre la signification de cette découverte, il est indispensable de se rappeler que le sérum sanguin normal renferme une certaine quantité d'agglutinines et d'hémolysines antimouton. C'est l'augmentation de ces anticorps, et non leur présence, qui constitue donc le fait anormal de la mononucléose infectieuse. Or, on savait déjà que, dans une circonstance au moins, à savoir chez les sujets ayant reçu une injection de sérum de cheval, surtout si cette injection a été suivie de réactions importantes, le taux des anticorps antimouton dépasse les chiffres normalement observés. On voit que, réduite à cette simple constatation, la recherche du taux des agglu-

finines n'apporte pas d'élément qu'on puisse considérer comme spécifique de la mononucléose infectieuse.

Poursuivant l'étude des anticorps antimouton de la mononucléose infectieuse, divers auteurs américains, STUART et ses collaborateurs, BAILEY et RAFFEL, DAVIDSON, purent démontrer que ces anticorps, dont le taux se montre ici anormalement élevé, ne sont pas du même type que ceux dont on constate la présence chez le sujet normal.

Il y a longtemps, en effet, que les anticorps antimouton du sujet normal ont été caractérisés. Les sérologistes les classent dans le groupe des anticorps « hétérophiles », expression qui souligne cette particularité que l'apparition de tels anticorps est sans rapport apparent avec les antigènes correspondants, dans le cas particulier les globules rouges de mouton. Dès 1911, FORSSMAN découvrait que chez le lapin on provoque la formation d'anticorps antimouton, non seulement par l'injection de globules rouges de mouton, mais également par l'injection d'extraits aqueux de divers organes de cobaye, de poulet, de cheval. L'antigène présent dans ces différents organes, antigène hétérophile, est dans le cas particulier, dit antigène hétérophile « type *Forssman* » ou encore « type cobaye ». Il existe d'ailleurs toute une variété d'antigènes hétérophiles n'appartenant pas au type *Forssman* et, comme le dit DEMANCHE, « une même fonction anti peut être exercée par des corps possédant des hétérophilies diverses ». Les anticorps antimouton de l'homme normal appartiennent au groupe des anticorps hétérophiles type *Forssman*.

La question qui se posait relativement aux agglutinines antimouton, dont PAUL et BUNNELL avaient montré le

taux élevé dans le sérum des malades atteints de mononucléose infectieuse, était de savoir si ces anticorps appartiennent au type Forssman, type normal, ou à un autre groupe. Utilisant la propriété qu'ont certains anticorps hétérophiles d'être fixés électivement par les extraits d'organes contenant l'antigène du groupe correspondant, DAVIDSOHN montre que les agglutinines antimouton de la mononucléose infectieuse n'appartiennent pas au type Forsman, type normal. Le sérum du malade atteint de mononucléose agglutine donc les globules de mouton à un taux anormalement élevé. D'autre part, ce même sérum ne réagit pas en présence d'un extrait d'organe de cobaye, comme le fait un sérum normal, c'est-à-dire qu'ayant été ainsi traité, il continue d'agglutiner les globules de mouton. Inversement, divers extraits d'organes de certains animaux (le bœuf par exemple), qui n'ont qu'une faible action sur le sérum normal, absorbent l'anticorps antimouton du sérum de la mononucléose infectieuse. En ce qui concerne les agglutinines d'un sujet ayant reçu une injection de sérum, celles-ci sont absorbées par l'extrait d'organe de cobaye, et, à un moindre degré, par l'extrait d'organe de bœuf, c'est-à-dire qu'elles se comportent très différemment de celles de la mononucléose. Tels sont les principes sur lesquels repose le séro-diagnostic de la mononucléose infectieuse, souvent désigné sous le nom de réaction de PAUL et BUNNELL.

CHAPITRE II

TECHNIQUE DE LA REACTION

1° Technique de Davidsohn

Nous nous contenterons d'indiquer sommairement la technique de DAVIDSOHN dont dérive celle de DEMANCHE, qui est à la fois plus simple et plus précise.

DAVIDSOHN subdivise la réaction en deux parties et il ne semble pas qu'il juge utile de pratiquer l'une et l'autre dans tous les cas. La première partie est représentée par la détermination du taux d'agglutination des globules de mouton par le sérum du sujet. En raison du taux des dilutions successives que pratique DAVIDSOHN, la quantité d'agglutinines présentes est exprimée par un chiffre qui est un multiple de 7. Chez le sujet normal, DAVIDSOHN n'a jamais trouvé un chiffre supérieur à 56. Dans la mononucléose, DAVIDSOHN a trouvé que le plus grand nombre des cas oscille entre 448 et 896.

La deuxième partie de la réaction constitue ce que DAVIDSOHN appelle le test différentiel, auquel il ne fait appel que dans les cas discutables : c'est la recherche du taux d'absorption des agglutinines antimouton, par deux antigènes, l'un du type FORSSMAN, le rein du cobaye, l'autre n'appartenant pas à ce groupe, les globules rouges de bœuf. Le taux d'absorption résulte de la com-

paraison entre l'agglutination des globules de mouton avant et après l'action de l'antigène : on l'évalue en pourcentage.

2° Technique de Demanche

Dans tous les cas cet auteur pratique simultanément le titrage des agglutinines et leur identification par la méthode d'absorption.

A. — EXÉCUTION DE LA RÉACTION

La réaction comprend deux temps : 1° dilution du sérum dans de l'eau physiologique d'une part, dans chacun des deux antigènes d'autre part; 2° titrage simultané des agglutinines dans chacune de ces trois dilutions. Cette méthode permet d'apprécier en une même lecture le taux et la nature qualitative des anticorps du sérum étudié.

On prépare les extraits absorbants, rein de cobaye fournissant l'antigène de FORSSMAN, et globules de bœuf ne contenant pas cet antigène, de la façon suivante. Le rein, lavé et broyé, et les globules rouges, également lavés, sont mis en suspension dans quatre fois leur volume d'eau physiologique (suspension à 20 p. 100). Cette préparation est chauffée au bain-marie bouillant pendant une heure. On compense la perte par évaporation par de l'eau distillée, et on ajoute 0,5 p. 100 d'acide phénique. Les extraits ainsi préparés peuvent être conservés pendant plusieurs mois à la glacière.

Pour faire les dilutions de sérum, on introduit dans trois tubes à centrifuger de 75×10 mm. (tubes de Kahn) 0 cc. 2 de sérum inactivé (c'est-à-dire chauffé pendant 30 minutes à 56°). Dans le premier, on ajoute 0 cc. 8 d'eau physiologique, dans le deuxième 0 cc. 8 d'émulsion de rein de cobaye, dans le troisième 0 cc. 8 de suspension de globules de bœuf. Le taux de dilution du sérum est donc dans chacun des tubes de $1/5$. On laisse les tubes pendant une heure à la température du laboratoire, en agitant toutes les 15 minutes.

D'autre part on prépare trois séries de 10 ou 12 tubes à hémolyse. On y introduit 0 cc. 25 d'eau physiologique, sauf dans le premier de chaque série. Au bout d'une heure on centrifuge à 1.500 tours pendant 10 minutes les deux tubes de Kahn contenant les antigènes.

On introduit en même temps le sérum dilué dans l'eau physiologique dans les tubes de la première série, comme suit : 0 cc. 25 dans les deux premiers, puis on reporte 0 cc. 25 du deuxième dans le troisième, et ainsi de suite, jusqu'au douzième dont on enlève 0 cc. 25. On répète cette opération pour la deuxième série avec le sérum traité par l'extrait de rein de cobaye et pour la troisième avec le sérum traité par les globules de bœuf. Ces trois séries de tubes contiennent donc des dilutions de sérum allant de $1/5$, $1/10^e$ à $1/10.240^e$ pour le 12^e tube. Pour répartir ces différentes préparations on se sert du rhéomètre de Vernes. On ajoute dans tous les tubes 0 cc. 1 de la suspension de globules de mouton à 2 %. On laisse ensuite les tubes déposer à la température du laboratoire.

B. — LECTURE.

La lecture se fait au bout de deux heures. DAVIDSOHN, SOHIER et ses collaborateurs, la font, pour les cas douteux, au microscope. DEMANCHE, plus simplement, place les tubes inclinés au-dessus d'un miroir concave et regarde leur image grossie. On peut faciliter la lecture en ajoutant dans chaque tube 0 cc. 5 d'eau physiologique.

L'unité d'agglutinine est définie par la plus petite quantité de sérum pur qui provoque une agglutination nette. Le volume de sérum introduit dans chaque tube est 0 cc. 25. Le nombre d'agglutinines contenu dans un sérum sera donc l'inverse du taux de la dilution la plus étendue à laquelle ce volume de 0 cc. 25 sera capable de provoquer l'agglutination. Contrairement à DAVIDSOHN, DEMANCHE ne tient pas compte du volume total de liquide contenu dans les tubes. La dilution initiale étant $1/5$, les unités croîtront par multiples de 5.

Pour apprécier le pouvoir agglutinant du sérum on le note par les chiffres 1 et 2, comme dans la réaction du benjoin colloïdal. Le chiffre 2 indique une réaction positive où la précipitation des globules rouges est absolue, le liquide étant clair, le chiffre 1, la réaction subpositive où le tube présente un aspect trouble, mais avec un culot abondant. Mais ces degrés d'agglutination n'entrent pas en ligne de compte dans le calcul final. Si, par exemple, on a, dans la première rangée de tubes, la notation suivante :

2222110000

cela signifie que le taux d'agglutinines est de 160 unités.

Quant au pouvoir d'absorption des différents antigènes, il se mesure par le rapport entre le nombre d'agglutinines absorbées et celui contenu dans le sérum pur.

Par exemple :

Sérum pur : 2222110000 = 160 unités;

Sérum plus rein de cobaye : 2210000000 = en valeur absolue 20 unités,

c'est-à-dire en pourcentage par rapport au sérum pur :

$$\frac{120 \times 20}{160} = 12,4 \text{ unités}$$

Coefficient d'absorption : $100 - 12,4 = 87 \%$.

Réaction positive.

CHAPITRE III

VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA REACTION DE PAUL ET BUNNELL

Interprétation

D'après ce qui précède, on voit que la réaction de PAUL et BUNNELL est dite positive, c'est-à-dire caractéristique de la mononucléose infectieuse, lorsque les deux conditions suivantes sont réunies : 1° taux des agglutinines anti-mouton dépassant une certaine valeur; 2° absorption totale ou en tout cas prédominante par les globules rouges de bœuf; absorption nulle ou comparativement faible par le rein de cobaye. Ces conditions demandent à être précisées.

1° DAVIDSOHN et DEMANCHE admettent un chiffre identique comme taux-limite d'agglutination chez le sujet normal : 56 dans l'échelle de Davidsohn, 40 dans celle de DEMANCHE. SOHIER, PARNET et BERNIER fixent un peu plus haut cette limite, soit à 80 (technique DEMANCHE). À partir de ces valeurs, on considère qu'il y a augmentation pathologique de la quantité des agglutinines. Mais la mononucléose n'est pas le seul état pathologique susceptible d'agir de cette manière sur le sérum, encore que des chiffres très élevés dépassant 1.000 unités, communs dans la mononucléose, n'aient jamais été observés ailleurs. Nous avons déjà signalé que l'injection de sérum

par exemple provoque une augmentation du taux des agglutinines. En moyenne on trouve dans ces cas un chiffre voisin de 100 : 112 selon DEMANCHE, 91 selon DAVIDSOHN. Mais il y a d'autres circonstances où l'agglutination est anormalement forte. SOHIER, PARNET et BERNIER citent le chiffre de 160 observés chez un sujet atteint de typho-bacillose et ils remarquent que ce malade faisait une grande consommation de viande crue de cheval, animal qui appartient précisément, au point de vue sérologique, au type cobaye, c'est-à-dire au type Forssman. DEMANCHE a même observé un cas où le taux d'agglutination était de 640 : il ne s'agissait pas de mononucléose et les agglutinines n'étaient absorbées par aucun des antigènes.

Dans la mononucléose infectieuse le taux des agglutinations est très variable. On peut observer des chiffres de quelques milliers aussi bien que de quelques dizaines d'unités. Il ne semble pas qu'il y ait un rapport quelconque entre le taux d'agglutination et la forme clinique ou l'intensité de la maladie.

2° La deuxième condition sérologique devant être remplie pour assurer le diagnostic de mononucléose infectieuse est l'absorption inégale des agglutinines par les globules rouges de bœuf et par le rein de cobaye. Plusieurs cas peuvent d'ailleurs se présenter. Ce que l'on observe le plus ordinairement, c'est l'absorption totale par le premier de ces deux antigènes et nulle par le second. Mais il peut aussi se faire que l'absorption par les globules de bœuf étant totale, il y ait également absorption par le rein de cobaye. Mais alors le taux d'absorption par ces deux antigènes est très inégal, l'absorption

par le rein de cobaye étant toujours moindre que celle obtenue par les globules de bœuf.

Chez le sujet normal il faut d'abord se souvenir, pour éviter une erreur d'interprétation, que dans le cas où la quantité des agglutinines antimouton est faible, c'est-à-dire inférieure à 20 unités, celles-ci sont très facilement absorbées par les antigènes; l'absorption est souvent totale par les globules de bœuf comme par le rein de cobaye. Pour un taux d'agglutination plus élevée, l'inégalité d'absorption apparaît et elle est toujours telle que le rein de cobaye l'emporte sur les globules de bœuf.

Dans le cas de maladie sérique enfin, l'absorption par les deux antigènes est, soit égale, soit inégale, et dans ce dernier cas c'est le rein de cobaye qui l'emporte.

Le tableau suivant schématise les différents aspects de la réaction.

		Absorption par	
	Pouvoir agglutinant	rein de cobaye	glob. r. de bœuf
Sérum normal	faible	+, > ou =	à 0 ou +
Maladie du sérum	moyen	+, > ou =	à +
Mononucléose infect. .	élevé	0 ou + <	à +

La discussion qui précède permet d'aborder la question, sinon de la spécificité biologique de la réaction dans la mononucléose infectieuse, du moins de sa valeur pratique.

En fait, ce qu'il convient de savoir, c'est : 1° si la réaction peut être positive en dehors de la mononucléose, et 2° si la réaction peut être négative dans la mononucléose.

1° Il existe en effet des cas où, la mononucléose étant exclue, la réaction s'est révélée positive. Ces cas sont assurément très rares. DAVIDSOHN n'en cite pas. SOHIER et ses collaborateurs n'en ont pas davantage observé. Mais DEMANCHE, sur 147 sérums examinés, a trouvé deux fois une réaction positive en dehors de la mononucléose : dans un cas il s'agissait d'un diabétique, dans l'autre d'un arthrite rhumatismale. WISING (cité par DEMANCHE) sur 3.120 sérums n'a trouvé que deux réactions de cette nature. On peut se demander s'il ne s'agit pas de sujets ayant fait dans un passé assez peu éloigné, une mononucléose méconnue : on verra en effet plus loin que la réaction ne disparaît que très lentement. De toutes manières, d'une part ces cas sont suffisamment exceptionnels, d'autre part ils n'offrent aucun élément clinique ou hématologique prêtant à confusion, en sorte qu'ils ne sauraient nullement affaiblir cette conclusion pratique, à savoir que, lorsqu'elle est positive, la réaction de PAUL et BUNNELL doit être considérée comme caractéristique de la mononucléose infectieuse.

2° Y a-t-il des cas de mononucléose infectieuse, cliniquement et hématologiquement démontrés, où la réaction de PAUL et BUNNELL se soit montrée négative. On conçoit qu'il soit facile de discuter sur une affection aussi polymorphe que la mononucléose infectieuse. D'un autre côté, l'établissement d'une formule sanguine comporte une part interprétative beaucoup plus grande qu'une épreuve sérologique. On ne sera donc pas surpris qu'il y ait des cas « limite » qu'on puisse indifféremment considérer comme mononucléose fruste ou douteuse, surtout chez le jeune sujet : angine ou adénoïdite

avec adénopathies, grosse rate parfois, légère polynucléose avec prédominance des mononucléaires. De tels cas, avec épreuve de PAUL et BUNNELL négative, ne sont pas rares. DEMANCHE, dans son plus récent travail, où 147 sérums ont été examinés, fournissant 47 réactions positives, réunit 10 observations de cet ordre : la réaction étant négative, cet auteur estime qu'il ne s'agissait pas de mononucléose infectieuse. Les uns sont étiquetés « angine avec adénopathie satellite », les autres « syndrome adéno-lymphoïdien avec hyperleucocytose modérée et mononucléose ». DEMANCHE ne croit pouvoir retenir qu'un seul cas où le désaccord entre la clinique et l'hématologie d'une part, la sérologie d'autre part, soit manifeste. Dans le travail de DAVIDSOHN on trouve au moins deux observations identiques : la clinique et l'hématologie imposaient le diagnostic de mononucléose infectieuse, mais la sérologie était négative. C'est la constatation de tels faits qui conduit DAVIDSOHN à énoncer cette prudente formule qu'il doit y avoir « deux types de mononucléose infectieuse, le type séro-positif et le type séro-négatif ». Mais, dans le domaine sérologique, ce n'est pas là un cas particulier à la mononucléose et les exemples ne manquent pas de réactions sérologiques négatives là où on l'on devait s'attendre à ce qu'elles fussent positives. Il faut donc reprendre ici la formule si souvent utilisée en médecine et dire que, comme beaucoup d'autres réactions du même ordre, celle de PAUL et BUNNELL, si elle n'a peut-être pas, quand elle est négative, une valeur suffisante pour écarter le diagnostic de mononucléose infectieuse, en revanche fournit, quand elle est positive, un élément capital de diagnostic.

L'importance pratique de la réaction de PAUL et BUNNELL sera pleinement réalisée si l'on se souvient de la difficulté du diagnostic des maladies du système leucopoiétique et de la gravité de nombre d'entre elles. DAVIDSOHN écrit que, suivant A. BERNSTEIN, 29 affections peuvent simuler la mononucléose infectieuse, et, pour sa part, il ajoute, à la liste de cet auteur, 9 autres maladies qui peuvent prêter à la même confusion. Nous résumerons, à titre d'exemple, l'observation 26 de DAVIDSOHN qui illustre bien les difficultés de diagnostic et les services que peut rendre la réaction d'agglutination.

Observation 26 (de DAVIDSOHN)

Jeune homme de 18 ans admis pour un syndrome abdominal aigu. Quelques ganglions cervicaux. Quelques semaines auparavant il y avait eu une angine. L'examen de sang montre 6.720 leucocytes avec 46 % de leucocytes. La température prend une allure septicémique. On envisage une laparotomie exploratrice. Cependant la leucocytose augmente, en même temps que la mononucléose s'accroît. On pense alors à une leucémie aiguë. Mais la réaction de PAUL et BUNNELL montre que tous les diagnostics envisagés étaient erronés, et qu'il s'agit de mononucléose, ce que l'évolution ultérieure de la maladie confirme.

En fait on pourrait dire que deux diagnostics, également redoutables, peuvent se présenter à l'esprit au cours de l'évolution d'une mononucléose infectieuse, spécialement lorsque celle-ci s'accompagne de signes généraux importants, ce qui n'est pas exceptionnel : l'agra-

nulocytose initialement, ultérieurement la leucémie lymphoïde. Or, à l'heure actuelle, il n'existe pas un seul cas de l'une ou l'autre de ces affections, pas plus d'ailleurs que de toute autre maladie du système blanc, dans lequel la réaction de PAUL et BUNNELL ait été positive, et, inversement, nombreuses sont les observations où les diagnostics précités avaient été envisagés, et où la réaction a permis de transformer un diagnostic et un pronostic extrêmement sombres. C'est pourquoi, même si l'on admet, avec GOUNELLE et FOLLIN, que les manifestations sérologiques de la mononucléose infectieuse ne sont que secondaires et symptomatiques, la réaction de PAUL et BUNNELL n'en représente pas moins, et du point de vue pratique, une très importante acquisition. Quant à savoir à quoi effectivement elle correspond, c'est ce qu'il est impossible de dire actuellement, dans l'ignorance où l'on se trouve du germe causal de la maladie et de sa spécificité.

CHAPITRE IV

EVOLUTION DE LA REACTION

La question de l'évolution de la réaction de PAUL et BUNNELL pose d'intéressants problèmes : date d'apparition des modifications sérologiques, variations de celles-ci comparativement au tableau clinique et hématologique, durée de la réaction.

Il est difficile de préciser quand la réaction devient positive, puisque la maladie elle-même n'a pas un début suffisamment caractéristique pour que le sang soit prélevé sans retard. Généralement aussi, on ne pose guère d'emblée un diagnostic de mononucléose infectieuse. SOHIER et ses collaborateurs admettent que la réaction ne devient positive que vers le dixième jour. Ce qui est en tout cas certain, c'est que la réaction n'apparaît que postérieurement aux modifications hématologiques. DEMANCHE donne à cet égard un exemple typique : au quatrième jour de la maladie, avec une formule sanguine des plus nettes (globules blancs, 10.000; mononucléaires, 80 %), la réaction de *Paul* et *Bunnell* était négative; mais à un second examen, qui eut lieu cinq semaines plus tard, elle était positive. D'où cette conclusion pratique qu'il peut y avoir lieu de renouveler la réaction, si à un premier examen précoce elle s'est révélée négative.

Les travaux classiques insistent sur la lenteur que met

la formule sanguine à revenir à la normale. Plusieurs semaines après la guérison apparente du sujet, on peut encore trouver sinon une leucocytose, du moins une proportion élevée de mononucléaires et des lymphocytes anormaux. Il en est de même des réactions sérologiques. D'après les 10 malades dont ils ont pu suivre l'évolution clinique, hématologique et sérologique, SOHIER, PARNET et BERNIER estiment que le retour à la normale des réactions sérologiques et de la formule hématologique se fait simultanément. Telle n'est cependant pas l'opinion de DAVIDSOHN, ni de DEMANCHE. DAVIDSOHN a suivi 10 cas, et a noté que la réaction sérologique ne redevenait normale qu'après la guérison clinique et hématologique. La guérison sérologique a été observée, dans ces 10 cas, dans un espace de temps variant du 50^e au 296^e jour de maladie.

Précisant davantage encore le phénomène, DEMANCHE a montré que le retour à la normale des réactions sérologiques s'accomplit en deux étapes. Dans une première phase, qui dure deux à trois mois, le taux d'agglutination baisse en même temps que la formule hématologique redevient normale. Puis, dans une deuxième période, le taux d'agglutination se maintient, sans modifications sensibles, à un niveau un peu supérieur à la normale, et parfois même trop peu élevé pour qu'on puisse le considérer comme pathologique. Mais, et c'est là un phénomène très intéressant, l'épreuve d'absorption différentielle par le rein de cobaye et les globules de bœuf, montre que l'on est toujours en présence d'agglutinines pathologiques. Ce n'est qu'après la disparition de celles-ci que la guérison sérologique pourra être prononcée. D'où découlent deux conséquences pra-

tiques : 1° même à ce stade terminal la réaction de PAUL et BUNNELL doit comporter non seulement le dosage des agglutinines, mais également l'étude de l'absorption différentielle de ces agglutinines; 2° contrairement à ce que disent SOHIER et ses collaborateurs, la réaction de PAUL et BUNNELL peut servir à établir un diagnostic rétrospectif, ainsi d'ailleurs que DAVIDSOHN l'avait démontré.

Pour illustrer ces différentes remarques sur la réaction de PAUL et BUNNELL, et situer celle-ci dans son cadre clinique, nous rapporterons une observation personnelle, dont un bref résumé a été antérieurement publié par DEMANCHE.

Observation personnelle

M^{lle} C..., étudiante en médecine, 22 ans.

Début le 25 janvier 1939 par céphalée frontale avec douleurs vives dans les mouvements des globes oculaires. Ascension thermique progressive. Rate palpable dès les premiers jours. Le 29, température à 39°3. La sonorité et la respiration diminuées à la base gauche font penser à une pneumopathie et instituer un traitement par les sulfamides (693). Le 30, douleurs osseuses très vives dans les crêtes iliaques et les épiphyses tibiales, puis dans les avant-bras.

Le 693 a été pris pendant cinq jours comme suit :

1 gramme; 2 gr. 50; 2 gr.; 2 gr. 50; 2 gr. 25. Il a provoqué des vomissements et une asthénie intense. TA : 10/7. Le 3 février, au dixième jour de la maladie, appa-

rait une angine pseudo-membraneuse bilatérale, très adhérente et s'étendant à la paroi postérieure du pharynx. L'examen direct et la culture ne montrent pas de bacilles diphtériques, mais des pneumocoques et staphylocoques. Cette angine s'accompagne de dysphagie et surtout d'adénopathies généralisées : groupes jugulaires supérieurs, occipitaux, axillaires, épitrochléens, inguinaux. Rate palpable et percutable sur 18 cm. Avec l'apparition de l'angine, la température, qui variait entre 37°2 le matin et 38°2 le soir, remonte à nouveau aux environs de 39°.

Le 5 février, érythème rubéoliforme avec maximum d'intensité à la face et aux oreilles.

Etat général médiocre. Amaigrissement important; prostration; sueurs nocturnes profuses; urines rares et très chargées. TA : 9,5/6,5.

Le 8 février, température à 37° et disparition de l'érythème. Le 10, après un troisième clocher à 39°, disparition de l'angine qui a duré 8 jours.

Hémoculture négative. Séro-agglutination du bacille d'Eberth forte au 1/200°, négative pour les paratyphiques. La malade a été vaccinée à l'âge de 13 ans et revaccinée à 15 et 18 ans. A l'examen de sang, le 9 février, on trouve 8.200 leucocytes avec 38 % polynucléaires neutrophiles, 58 % de lymphocytes et moyens mononucléaires, 3 % de grands mononucléaires; pas d'éléments anormaux.

Le 10 février, au dix-septième jour, réaction de PAUL et BUNNELL fortement positive. Taux des agglutinines :

2.500 unités. Coefficient d'absorption par les globules de bœuf : 100 %; par le rein de cobaye : 0.

2222222221

2222222210

0000000000

Le 12, traces d'albumine dans les urines; légères douleurs abdominales avec météorisme; les adénopathies persistent; la rate n'est plus palpable mais percutable sur 12 cm.

Le 16, au vingt-troisième jour, apyrexie et disparition des signes cliniques; cependant la formule sanguine montre une accentuation de la mononucléose.

Leucocytes : 6.400. Polynucléaires neutrophiles, 29 %; lymphocytes et moyens mononucléaires, 66 %; grands mononucléaires, 3 %.

Il s'agissait donc d'une forme lymphocytaire.

Le 2 mars, trente-septième jour. La formule sanguine est redevenue normale. Leucocytes, 6.600. Polynucléaires neutrophiles, 74 %; lymphocytes et moyens mononucléaires, 21 %; grands mononucléaires, 3 %.

Le 25 mars, au soixantième jour, l'examen du sérum montre que le pouvoir agglutinant du sérum a considérablement diminué, mais qu'il reste encore supérieur à la normale avec un taux de 80 unités. Surtout les agglutinines sont de type anormal avec un coefficient d'absorption de 100 % par les globules de bœuf et de 0 par le rein de cobaye.

2221100000

2111100000

0000000000

Le 1^{er} mai, au quatrième mois, la réaction de PAUL et BUNNELL reste toujours positive. Taux des agglutinines : 80 unités. Coefficient d'absorption par les globules de bœuf, 100 % ; par le rein de cobaye, 50 %.

2222100000

2221000000

0000000000

Le 3 juin, la formule sanguine montre 4.200 leucocytes avec 69 % de polynucléaires neutrophiles ; 26 % de lymphocytes ; 4 % de grands mononucléaires et quelques formes jeunes de lymphocytes.

Le 27 juin, le taux des agglutinines est de 40 unités. Coefficient d'absorption par les globules de bœuf, 100 % ; par le rein de cobaye, 87,5 %.

2221000000

1000000000

0000000000

La réaction est donc encore faiblement positive au sixième mois. Le 11 octobre, taux d'agglutinines 40 unités. L'absorption par le rein de cobaye est de 100 %. La réaction est donc négative au neuvième mois.

2211000000

0000000000

— ou + 0000000000

L'observation ci-dessus appelle quelques remarques. Elle constitue, en fait, un exemple des délicats problèmes qu'entraîne de plus en plus souvent l'application extensive de chimiothérapies et de vaccinations ou sérothérapies variées. Cliniquement ce cas représente un aspect bien typique d'angine à monocytes de gravité assez

marquée. L'éruption a grandement contribué à faire errer le diagnostic. N'était-elle pas la conséquence de la chimiothérapie et, jointe à la formule sanguine, ne devait-elle pas faire penser à une agranulocytose? Ou bien, jointe à l'apparition des ganglions, n'est-ce pas la rubéole qu'elle devait évoquer. Au reste, TEMPLETON et SUTHERLAND, qui viennent de décrire ces exanthèmes de la mononucléose infectieuse, beaucoup moins rares que ne le dit CHEVALLIER, avouent avoir passé souvent par les mêmes incertitudes diagnostiques. C'est dans de tels cas que la réaction de PAUL et BUNNELL rend vraiment les plus grands services.

Un autre aspect curieux de cette observation est l'agglutination au bacille d'Eberth, et à lui seul, à 1 p. 200. On peut évidemment invoquer la vaccination antérieure. Mais aucun sérologiste n'admettra qu'une vaccination antérieure de quatre ans puisse donner une agglutination à un pareil taux. On remarquera que l'examen du sang à lui seul ne s'opposait pas au diagnostic de dothiéntérie que l'on pouvait alors envisager.

En résumé : intoxication sulfamidée possible, dothiéntérie discrète, rubéole, syndrome clinique d'angine à monocyte, avec une formule sanguine au début au moins insuffisamment caractérisée, tels étaient les diagnostics entre lesquels on hésitait et que la sérologie a permis de départager.

CONCLUSIONS

I. — La réaction dite de PAUL et BUNNELL doit dans tous les cas comporter, à côté de la détermination du taux des agglutinines anti-mouton, l'étude de l'absorption comparée de ces agglutinines par les globules rouges de bœuf et par le rein de cobaye.

II. — Cette réaction fournit des résultats suffisamment constants dans la mononucléose infectieuse pour être adoptée dans la pratique courante.

III. — Relativement tardive dans son apparition par rapport aux signes cliniques et hématologiques de la mononucléose infectieuse, elle persiste après la disparition des uns et des autres. Mais ce sont alors les éléments qualitatifs de la réaction, plus que les éléments quantitatifs qui demeurent perturbés.

Vu le Doyen :

TIFFENEAU

Vu le Président de thèse :

BAUDOUIN

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris :

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

(Nous ne mentionnons dans cette bibliographie que les auteurs que nous avons personnellement consultés dans le texte.)

Paul Chevallier. — L'adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et mononucléose. (Paris, 1928, 1 vol.)

Israël Davidsohn. — Serologic Diagnosis of Infectious Mononucleosis. (The Journ. of the Am. Med. Ass., 108, n° 4, janvier 1937.)

H. Gounelle et S. Follin. — Sur un cas de mononucléose infectieuse. (Le Sang. t. XII, n° 1, 1938.)

— Evolution des réactions sérologiques au cours de la mononucléose infectieuse. (Le Sang, t. XIII, n° 6, 1939.)

— Le Diagnostic de la mononucléose infectieuse. Valeur des réactions sérologiques. (Presse Médicale.) (Sous presse.)

H. Gounelle et S. Fallin. — Sur un cas de mononucléose infectieuse. Réaction de Paul et Bunnell. (Le Sang, t. XIII, n° 6, 1939.)

R. Sohier, J. Parnet et G. Bernier. — Diagnostic sérologique de la mononucléose infectieuse par le test d'agglutination. (Réaction de Paul-Bunnell.) Sa valeur pratique. (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., n° 18, 1939.)

H. J. Templeton et R. R. Sutherland. — The exanthem of Acute mononucleosis. (The Journ. Am. Med. Asso., 23 sept. 1939, 113, n° 13, pp. 1215-1216.)